

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

RECEIVED

08 SEP 2004



Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01979	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 28.06.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D307/92		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 13 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 15.01.2004	Date d'achèvement du présent rapport 07.09.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M N° de téléphone +49 89 2399-8556 

PCT/FR 03/01979

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01979

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | | | |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | 1-17 |
| | Non: | Revendications | |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | 1-17 |
| | Non: | Revendications | |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-17 |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: US-A-3 931 207 (J. WEINSTOCK) 6 janvier 1976 (1976-01-06)

D2: STEFFAN, B.: 'PIGMENTS FROM THE CAP CUTICULE OF THE BAY BOLETUS.' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 23, no. 6, 1984, pages 445-7, XP002233408 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833

D3: GILL, MELVYN: 'A NAPHTALENOID PULVINIC ACID DERIVATIVE FROM THE FUNGUS' ; PHYTOCHEMISTRY, vol. 24, no. 6, 1985, pages 1351-4, ENG.

D4: GILL, MELVYN: 'PIGMENTS OF FUNGHI.XXXVII.PISOQUINONE,A NEW NAPHTALENOID PULVINIC ACID'; AUST. J. CHEM., vol. 47, no. 10, 1994, pages 1967-77, AUSTRALIA

1. **Nouveauté** (article 33.2 PCT)

Les documents D2 (composés 4a et 4b), D3 (page 1352, composés 1, 2 et 7) et D4 (page 1968, formules 1, 2) divulguent des composés lactonés qui ont été exclus de la revendication 1.

Les composés de D1 sont du point de vue structurels moins pertinents que les autres documents D2-D4.

L'objet des revendications 1-3 satisfont les exigences de l'article 33.2 PCT.

Le procédé des revendications 4-7, ne se réfère pas aux composés de la revendication 1, donc les "disclaimers" ne sont pas compris dans cette revendication, mais le procédé revendiqué diffère de ceux de l'art antérieure, par conséquent la nouveauté peut pas être reconnue.

Les revendications 8-11 sont maintenant formulés tel qu'un composé pour l'utilisation agent antioxydant (propriétés pharmaceutiques) ayant la même formule que la revendication 1 mais sans les disclaimers de celle-ci, la nouveauté peut pas être

reconnue vis-a-vis des documents D2-D4, en effet dans le domaine des utilisations médicale une telle formulation semble acceptable.

Par conséquent l'objet des revendications 1-17 remplit pas les conditions de l'article 33.2 PCT.

3. Activité inventive (article 33.3 PCT)

Le problème que se propose de résoudre la présente demande peut donc être considéré comme étant la mise en oeuvre de nouveaux composés ayant des propriétés antioxydantes utilisable a des fins thérapeutiques/cosmétiques.

Aucuns des documents de l'état de la technique ne suggèrent que les composés divulgués aient des propriétés antioxydantes.

L'objet des revendications 1-17 satisfont les exigences de l'article 33.3 PCT.

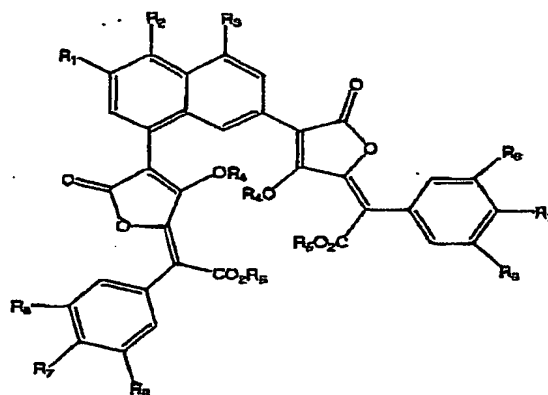
4. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D2-D4 et ne cite pas ces documents.

Duck
exemplar

1

REVENDECATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)
 suivante :



5

(I)

dans laquelle :

- les R_1 , R_6 , R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent H, -OH ou -OR₉ ;
 - R_2 représente H, -OH ou -OR₉ ; R_3 représente H, R_9 , -CO₂R₉ ou -CO-NHR₁₀ ; ou R_2 et R_3 forment ensemble -O-CO- ;
 - les R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent H ou R₉ ;
 - R_9 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 20 atomes de carbone ;
 - R_{10} représente R₉ ou un groupe -(CH₂)_a-NH-(CH₂)_b-NH₂, avec a et b, identiques ou différents, étant des entiers allant de 2 à 4 ;
- et les sels de ces composés ;
- à l'exception :
- du composé pour lequel R_2 et R_3 forment ensemble un groupe -OCO-, les R_4 , R_5 , R_6 et R_8

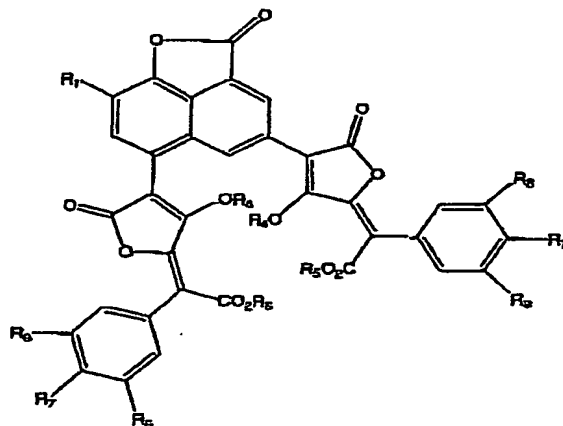
représentent H, les R_1 et R_7 représentent $-OH$ et les disels de potassium correspondants à ce composé ;

- du composé dans lequel R_2 et R_3 forment ensemble un groupe $-O-CO-$, les R_1 et R_7 représentent $-OCH_3$, les R_4 et R_5 représentent $-CH_3$ et les R_6 et R_8 représentent H ;

- du composé dans lequel les R_1 , R_2 et R_7 représentent $-O-CH_3$, R_3 représente $-CO_2CH_3$, les R_4 et R_5 représentent CH_3 et les R_6 et R_8 représentent H.

10

2. Composé selon la revendication 1, pour lequel R_2 et R_3 forment ensemble un groupement $-O-CO-$, ledit composé répondant à la formule (II) suivante :



15

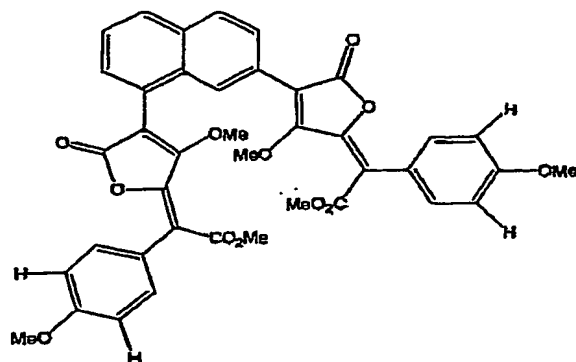
(II)

les R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1.

3. Composé répondant à la formule (III) suivante :

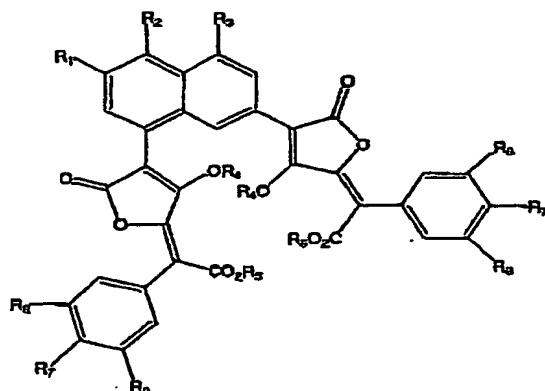
20

3



(III)

4. Procédé de préparation d'un composé de
5 formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- 10 - les R_1 , R_6 , R_7 et R_8 , ^{diff} identiques ou
différents, représentent H, -OH ou -OR₉ ;
- R_2 représente H, -OH ou -OR₉ ; R_3
représente H, R_9 , -CO₂R₉ ou -CO-NHR₁₀ ; ou R_2 et R_3
forment ensemble -O-CO- ;
- 15 - les R_4 et R_5 , identiques ou différents,
représentent H ou R₉ ;

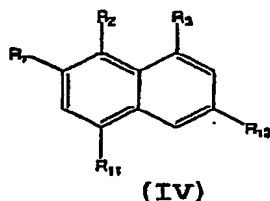
- R_9 représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 20 atomes de carbone ;

- R_{10} représente R_9 ou un groupe $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$, avec a et b , identiques ou différents, étant des entiers allant de 2 à 4 ;

et les sels de ces composés,

ledit procédé comprenant successivement :

- une étape consistant à faire réagir un composé de formule (IV) suivante :



10

dans laquelle :

-les R_1 , R_2 et R_3 ont la même définition que celle donnée dans la revendication 1;

15 -les R_{11} , R_{12} représentent, indépendamment, $-B(OR_{13})(OR_{14})$ ou $-Sn(R_{15})_3$;

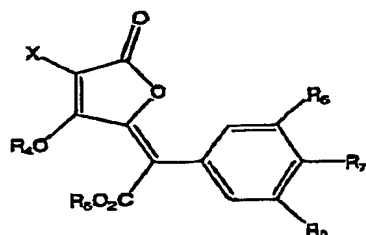
-les R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent H ou un groupe alkyle de 1 à 7 atomes de carbone ou les R_{13} et R_{14} forment ensemble un groupe alkylène linéaire ou ramifié ;

20

- R_{15} représente un groupe méthyle ou butyle, avec un composé de formule (V) suivante :

14083.3 FG

5



(V)

dans laquelle :

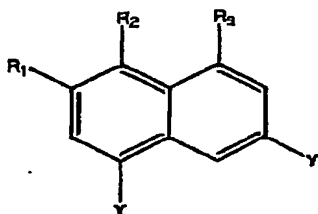
- 5 - les R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 répondent à la même définition que celle donnée dans la revendication 1;
- X représente un groupe partant,
- ladite réaction s'effectuant en présence d'une base et d'un catalyseur à base de platine ou palladium ; et
- 10 - éventuellement une étape de traitement destinée à obtenir un sel correspondant au composé de formule (I).

5. Procédé de préparation selon la revendication 4, dans lequel le catalyseur à base de platine est le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium.

6. Procédé de préparation selon la revendication 4 ou 5, dans lequel le composé intermédiaire (IV), avec R_{11} et R_{12} représentant -B(OR₁₃)(OR₁₄), est préparé par réaction d'un composé dérivé du naphthalène de formule (VI) :

14083.3 FG

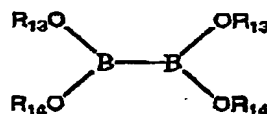
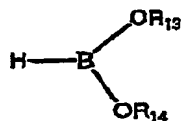
6



(VI)

dans laquelle :

- les R₁, R₂ et R₃ ont la même définition que celle donnée dans la revendication 1 ;
 - les Y, identiques ou différents, représentent des groupes partants ;
- avec un composé boré répondant à l'une des formules suivantes :



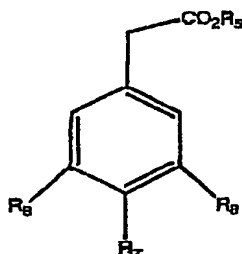
10

R₁₃ et R₁₄ ayant la même signification que celle donnée dans la revendication 4,

ladite réaction s'effectuant en présence d'une base et d'un catalyseur à base de platine ou de palladium.

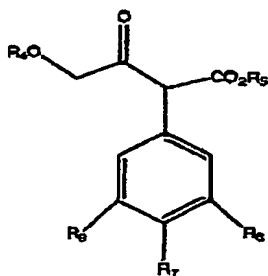
7. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel le composé intermédiaire (V) est préparé par la succession d'étapes suivantes :

a) réaction d'un phénylacétate de formule (VII) suivante :



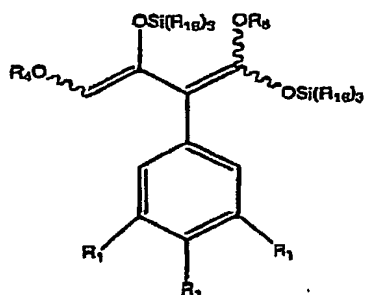
(VII)

les R_5 , R_6 , R_7 et R_8 , ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1, en milieu basique, avec
 5 un α -alcoxyacétate d'alkyle de formule $R_4O-CH_2-CO-OAlk$, R_4 répondant à la même définition que celle donnée dans la revendication 1, le groupement Alk étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, à l'issue de laquelle l'on
 10 obtient un composé de formule (VIII) suivante :



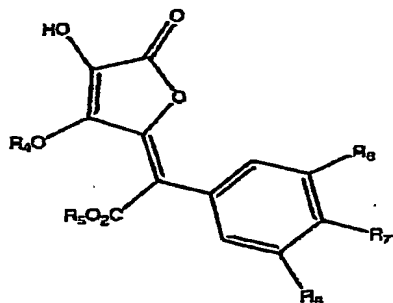
(VIII)

b) réaction du composé (VIII), en milieu basique avec
 15 un composé silylé de formule $(R_{16})_3SiHal$, R_{16} étant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, Hal étant un groupe halogène, tel que F, Cl, Br, I, à l'issue de laquelle l'on obtient un composé disilylé de formule (IX) :



(IX)

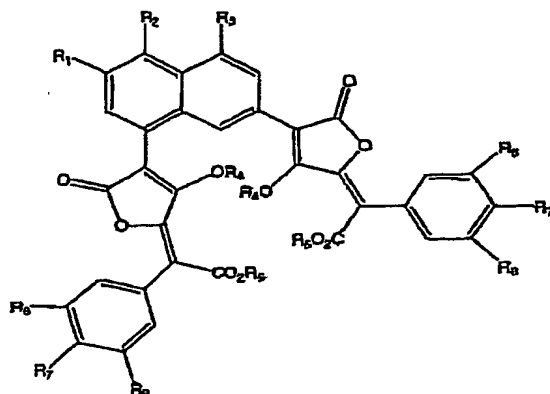
c) réaction de cyclisation du composé (IX) avec le
 5 chlorure d'oxalyle $(\text{ClCO})_2$, à l'issue de laquelle l'on
 obtient le composé de formule (X) :



(X)

d) réaction du composé avec un réactif apte à former
 10 par réaction avec le $-\text{OH}$ du cycle lactone un groupe
 partant X à l'issue de laquelle l'on obtient le composé
 de formule (V) .

8. Composé pour utilisation comme agent
 15 antioxydant répondant à la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

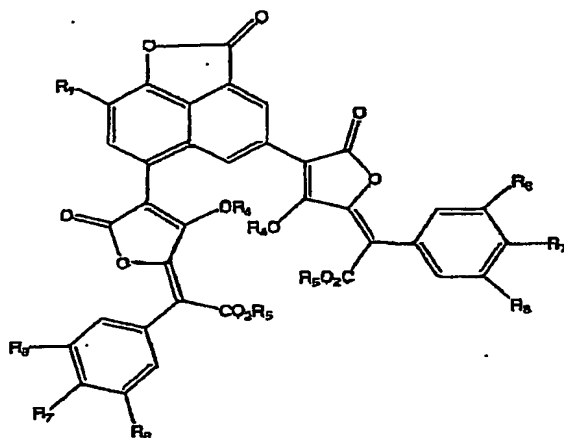
- les R₁, R₆, R₇ et R₈, identiques ou
5 différents, représentent H, -OH ou -OR₉ ;
- R₂ représente H, -OH ou -OR₉ ;
- R₃ représente H, R₉, -CO₂R₉ ou -CO-NHR₁₀ ;

ou

- R₂ et R₃ forment ensemble -O-CO- ;
 - 10 - les R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent H ou R₉ ;
 - R₉ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 20 atomes de carbone ;
 - R₁₀ représente R₉ ou un groupe -(CH₂)_a-NH-
 - 15 (CH₂)_b-NH₂, avec a et b, identiques ou différents, étant des entiers allant de 2 à 4 ;
- et les sels de ceux-ci.

9. Composé pour utilisation comme agent
20 antioxydant selon la revendication 8, dans laquelle R₂ et R₃ forment ensemble un groupement -O-CO-, répondant à la formule (II) suivante :

10



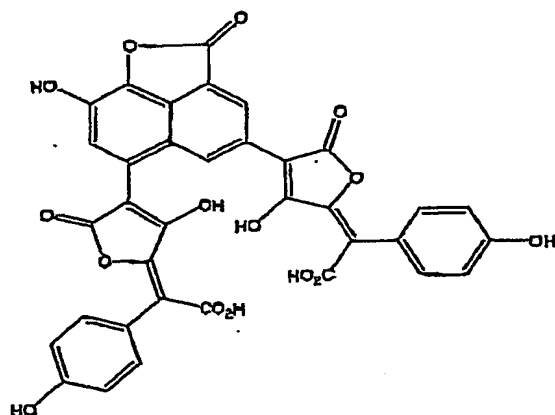
(II)

5 les R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 8.

10 10. Composé pour utilisation comme agent antioxydant selon la revendication 8, dans laquelle les R_4 , R_5 , R_6 et R_8 correspondent à un atome d'hydrogène, les R_1 et R_7 représentent $-OH$, ledit composé répondant à la formule (XI) suivante :

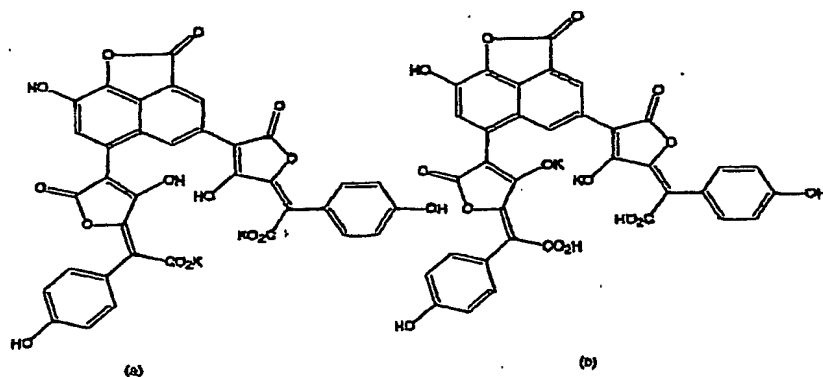
14083.3 FG

11



(XI)

- 5 11. Composé pour utilisation comme agent antioxydant selon la revendication 8, dans laquelle le composé de formule (I) correspond au disel potassique du composé de formule (XI) de la revendication 10, ledit disel, existant sous deux formes (a) et (b)
- 10 répondant à la formule (XII) suivante :



(XII)

14083.3 FG

12

12. Composition pharmaceutique comprenant
au moins un agent antioxydant selon l'une quelconque
5 des revendications 8 à 11 et un véhicule
pharmaceutiquement acceptable.

13. Composition cosmétique comprenant au
moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des
10 revendications 8 à 11.

14. Composition alimentaire comprenant au
moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des
revendications 8 à 11.

15

15. Utilisation d'un agent antioxydant tel
que défini dans les revendications 8 à 11 pour la
fabrication d'une composition pharmaceutique destinée
au traitement de maladies inflammatoires.

20

16. Utilisation d'un agent antioxydant tel
que défini dans les revendications 8 à 11 pour la
fabrication d'une composition pharmaceutique destinée
au traitement d'un organisme vivant exposé à un
25 rayonnement ionisant induisant la production de
radicaux libres.

17. Utilisation d'un agent antioxydant tel
que défini dans les revendications 8 à 11 pour la
30 fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à

3-2004

FR0301979

émis par : 0145638333

BREVATOME/BREVALEX

21/06/04 13:30 Pg: 18/18

14083.3 FG

13

inhiber les effets secondaires d'un médicament
induisant la production de radicaux libres.